

10/019396

#2

PCT/JP01/03642

26.04.01

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 22 JUN 2001

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日  
Date of Application:

2000年 5月 2日

出 願 番 号  
Application Number:

特願2000-133289

出 願 人  
Applicant(s):

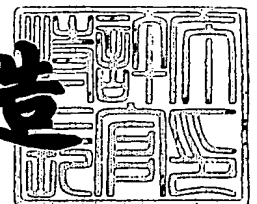
株式会社ディーディーエス研究所

PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2001年 5月31日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

及 川 耕 造



特 2 0 0 0 - 1 3 3 2 8 9

【書類名】 特許願

【整理番号】 200005009

【提出日】 平成12年 5月 2日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 9/14  
A61K 38/28

【発明者】

    【住所又は居所】 鹿児島県鹿児島市唐湊4丁目21-1

    【氏名】 永田 良一

【特許出願人】

    【住所又は居所】 鹿児島県鹿児島市唐湊4丁目21-1

    【氏名又は名称】 株式会社ディーディーエス研究所

【代理人】

    【識別番号】 100060782

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 小田島 平吉

【選任した代理人】

    【識別番号】 100094293

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 藤井 幸喜

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 019666

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 図面 1

    【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 インスリンの経鼻吸収用製剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 インスリンとその担体としての多孔質球状炭酸カルシウムとからなる組成物を含有するインスリンの経鼻吸収用製剤。

【請求項 2】 多孔質球状炭酸カルシウムが、軽質炭酸カルシウムの柱状もしくは針状の結晶子もしくはそれらの平行連晶の集合体である請求項 1 記載の製剤。

【請求項 3】 多孔質球状炭酸カルシウムが、実質的に粒径  $1.8 \sim 1.15 \mu\text{m}$  の範囲内にある請求項 1 または 2 記載の製剤。

【請求項 4】 多孔質球状炭酸カルシウムが、実質的に粒径  $2.0 \sim 3.2 \mu\text{m}$  の範囲内にある請求項 1 または 2 に記載の製剤。

【請求項 5】 多孔質球状炭酸カルシウムが、実質的に粒径  $2.0 \sim 3.2 \mu\text{m}$  の範囲内にあり、かつメジアン径が  $2.2 \mu\text{m}$  以上で、かつ  $3.0 \mu\text{m}$  未満の範囲内にある請求項 1 または 2 に記載の製剤。

【請求項 6】 多孔質球状炭酸カルシウムが、粒径  $2.0 \sim 3.2 \mu\text{m}$  の範囲内にある請求項 1 または 2 に記載の製剤。

【請求項 7】 インスリンと多孔質球状炭酸カルシウムとからなる組成物におけるインスリンの含有率が、重量基準で、 $0.1 \sim 50\%$  である請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 8】 多孔質球状炭酸カルシウムが、比表面積  $1.5 \text{ m}^2/\text{g}$  以上である請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 9】 インスリンとその担体としての炭酸カルシウムとからなる組成物であって、該炭酸カルシウムが、実質的に立方体型もしくは三方晶系の結晶からなり、そして粒径が  $2.0 \sim 3.2 \mu\text{m}$  の範囲内にある組成物を含有するインスリンの経鼻吸収用製剤。

【請求項 10】 インスリンと炭酸カルシウムとからなる組成物におけるインスリンの含有率が、重量基準で、 $0.1 \sim 50\%$  である請求項 9 記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【発明の属する技術分野】

本発明は、インスリンの経鼻吸収用製剤に関し、より具体的には、担体として特定の形態をした炭酸カルシウム粒状物を使用する該製剤に関する。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】

現在の糖尿病治療薬としてのインスリンは、注射用製剤が臨床で使用されており、比較的簡便な皮下注射用製剤が主として自己注射に使用されている。しかし、その注射用製剤としての性格から、患者は、生涯、1日に1～4回、食前に自己注射をしなければならず、そのわずらわしさなどが糖尿病治療の問題点の1つとなっている。

【 0 0 0 3 】

他方、一般的に短時間で薬物を血中に移行させる投与経路として鼻腔内投与が知られているが、今まで、実用化されているインスリンの鼻腔内投与または経鼻吸収用製剤は存在しない。従来、試みられてきた経鼻吸収用製剤では、一般に吸収性が悪く不安定であるか、また、一定の吸収促進剤を使用するものにあっては、鼻腔粘膜に対する刺激性の存在などのために実用化には至らなかったからである。

【 0 0 0 4 】

ところで、特開平 8 - 2 7 0 3 1 号公報は、インスリン、カルシトニン等の生理活性ペプチドを初めとする多種多様な薬物の経鼻吸収用組成物として、薬物を多価金属化合物キャリアーに均一に分散、付着結合させた組成物を開示している。この開示によると、例えば、平均粒子径 3 0 ~ 6 0  $\mu\text{m}$  のヒドロキシアパタイト、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等をキャリアーとすることで、薬物の体内（または血中内）移行に良好な結果がもたらされることが示唆される。この公報に、インスリン製剤として具体的に記載され、そしてイン・ビボ試験が行われているものとしては、粒子径 4 0 ~ 4 5  $\mu\text{m}$  のヒドロキシアパタイトをキャリアーとする経鼻吸収用組成物がある。該組成物は、皮下投与製剤と同様なパターンの血中グルコース（血糖値）の低下をもたらすことが

例証されている。

【 0 0 0 5 】

【発明が解決しようとする課題】

特開平 8 - 2 7 0 3 1 号公報に記載されている上記の経鼻吸収用組成物は、一定の目的を達成しており、極めて有用なものであるが、しかし、さらなる改良された（例えば、生物学的利用率が向上した）経鼻吸収用組成物に対するニーズは、依然として存在するであろう。

【 0 0 0 6 】

したがって、本発明の目的は、製剤におけるインスリンの生物学的利用率がさらに高まったインスリンの経鼻吸収用製剤を提供することにある。

【 0 0 0 7 】

【課題を解決するための手段】

本発明者は、上記目的を達成すべく、インスリンと各種担体の組み合わせと、それらを鼻腔内投与した場合の薬物の血中への移行について研究してきたところ、インスリンの担体として特定の形態の炭酸カルシウムを使用すると、血中へ移行するインスリン濃度を有意に高めることができ、かつ、血糖値を有意に低下できることを見出した。

【 0 0 0 8 】

本発明はこのような知見に基づくものである。

【 0 0 0 9 】

したがって本発明によれば、インスリンとその担体としての多孔質球状炭酸カルシウムとからなる組成物を含有するインスリンの経鼻吸収用製剤、並びに、インスリンとその担体としての炭酸カルシウムからなる組成物であって、該炭酸カルシウムが立方体型もしくは三方晶系の結晶からなり（より具体的には、局方に由来する）、そして粒径が  $20 \sim 32 \mu m$  の範囲内にある組成物を含有するインスリンの経鼻吸収用製剤、が提供される。

【 0 0 1 0 】

【発明の好適な態様】

本発明にいう「インスリン」は、ヒトの糖尿病の治療に使用できるものであれ

ば、それらの起源を問うものではなく、また、いかなる修飾もしくは改変のなされたインスリンをも包含できる。したがって、本発明にいう「インスリン」としては、現在、臨床的に使用されているヒトインスリン、ブタ精製インスリン、半合成ヒトインスリン、ヒトイソインスリン、等、ならびに遺伝子操作技術を利用して得られるヒトインスリンおよびその改変体であって、ヒトインスリンと同様の活性を有するもののすべてを挙げることができる。

#### 【 0 0 1 1 】

担体として使用する炭酸カルシウムは、その形態が、少なくとも多孔質球状であるか、または少なくとも、実質的に粒径  $20 \sim 32 \mu\text{m}$  の立方体型もしくは三方晶系の結晶によって占められているものである。

#### 【 0 0 1 2 】

上記の「多孔質球状」とは、多孔質球状炭酸カルシウムの一例の顕微鏡写真を示す図 1 から理解できるが、柱状もしくは針状の結晶子もしくはそれらの平行連晶の集合体であって、全体として、実質的に球状をしている形態を意味する。なお、平行連晶とは、2 個以上の結晶固体が、ある結晶軸を平行にしてともに発達している成長状態をいい、これらまたは多数の結晶子が集合して一体となつてある一つの球状粒子を形成することにより、該粒子は多孔質となるものと推測される。

#### 【 0 0 1 3 】

かような多孔質球状炭酸カルシウムは、粒径が実質的に  $18 \sim 115 \mu\text{m}$  の範囲にあるものである。本明細書で「実質的に」という場合、理想粒子または粒子のすべて（100%）が示す問題の特徴または挙動と同一のものを示しうる範囲を意味する。例えば、粒径について、「実質的に」の語を使用する場合に、関連する粒子の少なくとも 70%、好ましくは少なくとも 90% が示されている粒子径の範囲内に入ることを意味する。該多孔質球状炭酸カルシウムの好ましい粒径は、実質的に  $20 \sim 32 \mu\text{m}$  の範囲内にあり、より好ましくは、関連する粒子の 100% の粒径が  $20 \sim 32 \mu\text{m}$  である。さらに、粒径が上記範囲内にあって、メジアン径が  $22 \mu\text{m}$  以上で、かつ  $30 \mu\text{m}$  未満の範囲内にあるものが特に好ましい。

【 0 0 1 4 】

また、上記好ましい粒径にある炭酸カルシウムは、上述した多孔質球状のものでなく、例えば、局方品から分級して得ることのできる立方体型もしくは三方晶系の結晶からなる、主としてカルサイト型のものであっても、 $40 \sim 45 \mu\text{m}$ もしくはそれ以上の粒径をもち、そして同一の晶癖をもつ炭酸カルシウムに比し、有意に優れたインスリンの担体として機能しうる。

【 0 0 1 5 】

なお、本発明で使用するこことのできる、多孔質球状炭酸カルシウムは、それ自体公知の化学合成法によって製造し、必要により分級することによって、目的の粒径範囲のものを得ることができる。なお、本発明の文脈上、軽質炭酸カルシウムとは、天然で産出するもの以外の化学合成品を意味する。このような、合成炭酸カルシウムは、一般に、石灰石を焼成した後、気液反応によって再び炭酸化させて製造できる。このような製造に際して、必要により反応を促進もしくは調整できる添加物を存在させてもよく、また、反応温度、攪拌条件等を制御することにより、目的の合成炭酸カルシウムを取得できる。なお、上記製造工程から理解できるように、本発明にいう炭酸カルシウムは、例えば、局方品に要求される性質を満足することを前提に、マグネシウムおよびアルカリ金属等を含んでいてもよい。

【 0 0 1 6 】

さらに、本発明で利用できる多孔性球状炭酸カルシウムおよび特定の粒径をもつものを分級取得できるものの粒度分布の一例を下記表 1 に示す。

【 0 0 1 7 】

【表 1】

表 1

画分	粒子径 $\times(\mu\text{m})$	差分値 (%)
1	171	0
2	140	0
3	114	0.20
4	94	0.65
5	77	1.95
6	62	9.75
7	50	35.50
8	40	38.20
9	35	10.95
10	28	1.95
11	23	0.62
12	18	0.23
13	15	0
14	12	0
15	10	0

## 【0018】

なお、本発明で使用する炭酸カルシウムは、比表面積（BET法）が $1.5\text{ m}^2/\text{g}$ 以上であり、市販されている一般的な軽質炭酸カルシウムの比表面積が、 $0.1\sim 0.3\text{ m}^2/\text{g}$ であるのに比し、有意に大きい比表面積をもつことに特徴がある。

## 【0019】

担体としてのかような炭酸カルシウムまたは適当なふるいを介して得られるその分級品は、それらにインスリンが単層または多層として吸着もしくは担持される限り、任意の量のインスリンと組み合わせることができるが、一般的には、両者からなる組成物の総重量当たり、 $0.1\sim 50$ 重量%、好ましくは $1\sim 10$ 重量%のインスリンを配合することができる。該組成物は、当該技術分野で常用されている練合装置を使用して、インスリンと炭酸カルシウムに適量の水を加え



て親密に練合し、凍結乾燥することにより調製できる。

【 0 0 2 0 】

かような組成物は、それ自体、本発明にいうインスリンの経鼻吸収用製剤となりうるが、該組成物の調製時にまたは調製後に、本発明の製剤に悪影響を及ぼさない範囲で、経粘膜吸収促進剤、安定化剤、保護剤、等を加えてもよい。本発明の製剤は、そのまま、またはカプセルに密閉包装しておくのが、貯蔵上、好都合である。こうして提供できる本発明の経鼻吸収用製剤は、経鼻投与後の薬物動態特性（例えば、最高血中濃度、血中濃度曲線下面積、生物学的利用率）が有意に高まったものである。

【 0 0 2 1 】

なお、上記で得られる本発明の経鼻吸収用製剤は、ノボ・ノルディスク社のヒトインスリン（遺伝子組換え）皮下投与剤ノボリン [Novolin（商標）] を上廻るような毒性は示さなかった。

【 0 0 2 2 】

【実施例】

以下、本発明に従うインスリンの経鼻吸収用製剤の使用例を参照しながら本発明をさらに説明するが、これらに本発明を限定することを意図するものでない。なお、本例で使用したインスリンは、ノボ・ノルディスク社から入手した。ヒトインスリン（遺伝子組換え）である。

カニクイザルによる薬物動態および薬理試験：

特記しないかぎり、各群雌雄各 3 匹のカニクイザル（体重 2 ～ 7 k g）に被験製剤を経鼻単回投与し、それぞれ経時的な、血中インスリン濃度および血清中のグルコース濃度を測定した。

【 0 0 2 3 】

インスリンおよびグルコース濃度の測定は、それぞれ、E I A 法（酵素免疫法）および G l c k ・ G - 6 - P D H 法によった。

【 0 0 2 4 】

製剤の投与方法は、各製剤をカプセルに充填し、鼻腔内投与デバイス（ジェットライザー、株式会社ユニシアジェックス）を用いて、鼻腔内に投与する方法に

よった。

(1) カニクイザル (n = 6) における多孔質球型炭酸カルシウム [粒径: 20 ~ 32  $\mu\text{m}$  (以下、 $\text{PSCaCO}_3$  20 ~ 32  $\mu\text{m}$  という)]、局法品由来の立方体型炭酸カルシウム [粒径: 20 ~ 32  $\mu\text{m}$  (以下、 $\text{CaCO}_3$  20 ~ 32  $\mu\text{m}$  という)]、比較として局法品由来の立方体型炭酸カルシウム [粒径: 10 ~ 180  $\mu\text{m}$  (以下、 $\text{CaCO}_3$  10 ~ 180  $\mu\text{m}$  という)] および Novolin (商標) R40 (皮下投与) の血清インスリンの薬物動態学的パラメーター (平均値  $\pm$  標準誤差) を決定した結果を下記表 2 に示す。

【0025】

さらに、図 2 および 3 に、それぞれ、上記の経鼻吸収用製剤の血清インスリン濃度およびグルコース濃度の経時変化を示す。

【0026】

【表 2】

表 2

製剤の種類	球型結晶炭酸カルシウム製剤 ( $\text{PSCaCO}_3$ 20-32 $\mu\text{m}$ )	立方体型結晶炭酸カルシウム製剤 ( $\text{CaCO}_3$ 20-32 $\mu\text{m}$ )	立方体型結晶炭酸カルシウム製剤 ( $\text{CaCO}_3$ 10-180 $\mu\text{m}$ )	NovolinR40
投与経路	経鼻	経鼻	経鼻	皮下
投与量 (IU/body)	16	16	16	0.5
$C_{max}$ (IU/mL)	403.47 $\pm$ 106.81	218.22 $\pm$ 28.93	58.86 $\pm$ 7.15	103.06 $\pm$ 14.42
$t_{max}$ (h)	0.17 $\pm$ 0.00	0.36 $\pm$ 0.03	0.28 $\pm$ 0.02	0.29 $\pm$ 0.04
$t_{1/2}$ (h)	1.02 $\pm$ 0.43	0.68 $\pm$ 0.04	2.18 $\pm$ 0.92	0.98 $\pm$ 0.13
$\text{AUC}_{0-4}$ ( $\mu\text{U}\cdot\text{h/mL}$ )	206.85 $\pm$ 43.38	187.86 $\pm$ 32.38	72.38 $\pm$ 8.95	113.67 $\pm$ 13.71
MRT (h)	0.78 $\pm$ 0.18	0.92 $\pm$ 0.05	1.27 $\pm$ 0.08	1.09 $\pm$ 0.09
相対的生物学的利用率 (%)	5.69	5.17	2.00	100.00

【0027】

表 2 より、一匹当たり 16 IU のインスリンを鼻腔内投与した場合、 $\text{PSCaCO}_3$  20 ~ 32  $\mu\text{m}$  および  $\text{CaCO}_3$  20 ~ 32  $\mu\text{m}$  (本発明) は、本発明にいう多孔質球型でない炭酸カルシウム (粒径: 10 ~ 180  $\mu\text{m}$ ) の担体を使用した場合に比べて、有意に生物学的利用率が高まり、さらに、 $\text{PSCaCO}_3$  20 ~ 32  $\mu\text{m}$  は、 $\text{CaCO}_3$  20 ~ 32  $\mu\text{m}$  に比べて、生物学利用率が約

1.1 倍、 $C_{\max}$  は約 1.8 倍となり、さらなる生物学的利用能の改善がみられる（図 1 も参照のこと）。

（2）上記と同様にカニクイザルに対する、それぞれ、多孔質球型炭酸カルシウム〔粒径  $18 \sim 115 \mu\text{m}$ （以下、 $\text{PSCaCO}_3$   $18 \sim 115 \mu\text{m}$ ）、粒径  $20 \sim 38 \mu\text{m}$ （以下、 $\text{PSCaCO}_3$   $20 \sim 38 \mu\text{m}$ ）、粒径  $25 \sim 32 \mu\text{m}$ （以下、 $\text{PSCaCO}_3$   $25 \sim 32 \mu\text{m}$ ）〕、ならびに局法品由来の立方体型炭酸カルシウム〔粒径  $20 \sim 32 \mu\text{m}$ （以下、 $\text{CaCO}_3$   $20 \sim 32 \mu\text{m}$ ）、粒径  $10 \sim 180 \mu\text{m}$ （以下、 $\text{CaCO}_3$   $10 \sim 180 \mu\text{m}$ ）〕を担体とした製剤の鼻腔内への投与（インスリン  $16 \text{ IU/匹}$ ）後の、血清インスリン濃度および血清グルコース濃度の変化を測定した。結果を、それぞれ、図 4 および 5 に、そして図 4 に関する一部の生データを表 3～5 に示す。

【0028】

【表 3】

表 3： $\text{PSCaCO}_3$   $20\text{--}32 \mu\text{m}$  の投与（経時的インスリン濃度変化）

動物 No.	インスリン ( $\mu\text{U/mL}$ )							
	0	10分	20分	30分	40分	1時間	2時間	4時間
1	36.2	425.6	229.7	125.0	73.2	33.6	9.0	13.2
2	31.7	494.4	332.4	156.1	121.4	56.7	13.3	2.7
3	22.3	263.6	164.4	82.2	59.9	37.7	16.7	6.8
4	59.5	321.8	220.4	101.0	72.6	60.7	26.7	23.7
5	31.4	367.8	124.5	97.8	66.4	29.3	7.6	4.8
6	58.8	547.6	310.4	102.1	60.1	28.5	13.9	16.9
平均	39.98	403.47	230.30	110.70	75.60	41.08	14.53	11.35
標準誤差	15.52	106.81	80.59	26.12	23.17	14.09	6.83	8.06

【0029】

【表 4】

表 4 :  $\text{CaCO}_3$  20-32  $\mu\text{m}$  の投与 (経時的インスリン濃度変化)

動物 No.	インスリン( $\mu\text{U}/\text{mL}$ )							
	0	10分	20分	30分	40分	1時間	2時間	4時間
1	13.3	181.2	275.6	224.5	214.6	115.2	27.2	6.7
2	29.2	237.8	294.0	198.0	123.6	47.2	8.7	3.5
3	13.7	175.7	236.8	156.6	84.6	72.2	11.3	4.6
4	13.4	224.3	344.6	305.2	291.8	203	28.9	4.3
5	20.8	69.2	145.1	93.4	74.9	33.5	8.5	4.4
6	13.7	30.7	67.6	60.9	94.9	38.2	5.9	1.3
7	9.0	134.7	214.8	115.4	72.4	27.2	4.3	2.9
8	19.2	39.0	125.4	82.6	84.7	41.1	13.8	5.3
9	31.1	121.5	123.8	71.7	62.6	28.9	4.2	4.1
10	6.5	163.7	327.2	262.4	160.1	67.9	23.3	7.1
平均	16.99	137.78	215.49	157.07	126.42	67.44	13.61	4.42
標準誤差	8.09	72.79	95.88	86.37	74.83	54.67	9.44	1.71

【0030】

【表 5】

表 5 :  $\text{CaCO}_3$  10-180  $\mu\text{m}$  の投与 (経時的インスリン濃度変化)

動物 No.	インスリン( $\mu\text{U}/\text{mL}$ )							
	0	10分	20分	30分	40分	1時間	2時間	4時間
1	21.0	54.5	65.2	45.1	30.5	28.4	37.5	8.6
2	21.7	85.8	111.7	68.2	70.4	37.8	15.8	14.7
3	21.9	16.0	46.3	27.0	12.9	21.6	6.1	8.9
4	34.0	42.8	76.0	46.6	46.2	24.3	6.6	11.8
5	7.8	25.0	20.3	13.7	8.8	6.1	2.9	2.5
6	5.6	45.3	58.9	46.5	30.9	19.2	5.9	1.9
7	29.9	54.7	19.9	33.8	40.7	32.0	27.6	6.9
8	4.8	40.1	44.5	34.0	23.5	15.1	6.1	2.2
9	16.5	28.8	19.2	18.2	12.9	9.7	21.5	14.3
10	2.1	61.2	45.1	32.5	27.5	14.6	4.4	1.8
11	15.8	39.8	44.0	32.9	25.3	28.9	6.8	7.9
12	7.7	71.8	90.0	66.4	40.1	23.0	4.4	12.2
平均	15.73	47.15	53.43	38.74	30.81	21.73	12.13	7.81
標準誤差	10.32	19.85	28.75	16.79	17.08	9.33	11.12	4.84

【0031】

各表、および、特に図3および4、特に図3から明らかなように、本発明に従う経鼻吸収用製剤、 $\text{PSCaCO}_3$  20~32  $\mu\text{m}$ 、 $\text{PSCaCO}_3$  20~38  $\mu\text{m}$ 、 $\text{PSCaCO}_3$  25~32  $\mu\text{m}$ 、 $\text{PSCaCO}_3$  18~115  $\mu\text{m}$  および  $\text{CaCO}_3$  20~32  $\mu\text{m}$  は、比較  $\text{CaCO}_3$  10~180  $\mu\text{m}$  に比べて

有意に血清インスリン濃度を高める。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

図 1 は本発明の製剤の担体として使用できる多孔性球状炭酸カルシウムの図に代わる顕微鏡写真。

【図 2】

図 2 はカニクイザルにおける各製剤の鼻腔内投与後の血清中インスリン濃度の推移を示すグラフ。

【図 3】

図 3 はカニクイザルにおける各製剤の鼻腔内投与後の血清中グルコース濃度の推移を示すグラフ。

【図 4】

図 4 はカニクイザルにおける各製剤の投与後の血清インスリン濃度の推移を示すグラフ。

【図 5】

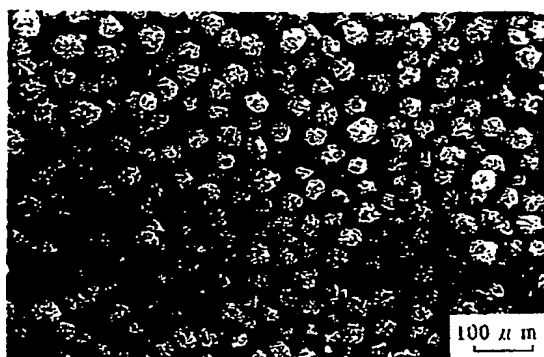
図 5 はカニクイザルにおける各製剤の投与後の製剤グルコース濃度の推移を示すグラフ。

特 2 0 0 0 - 1 3 3 2 8 9

【書類名】

図面

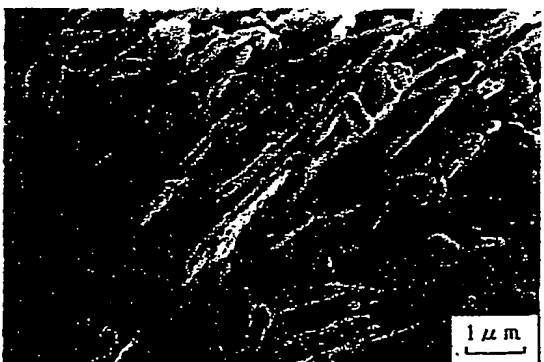
【図 1】



100 倍

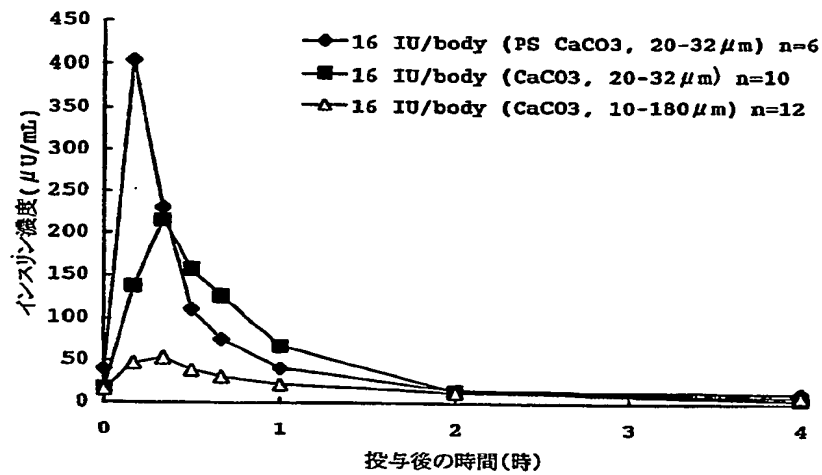


1,000 倍

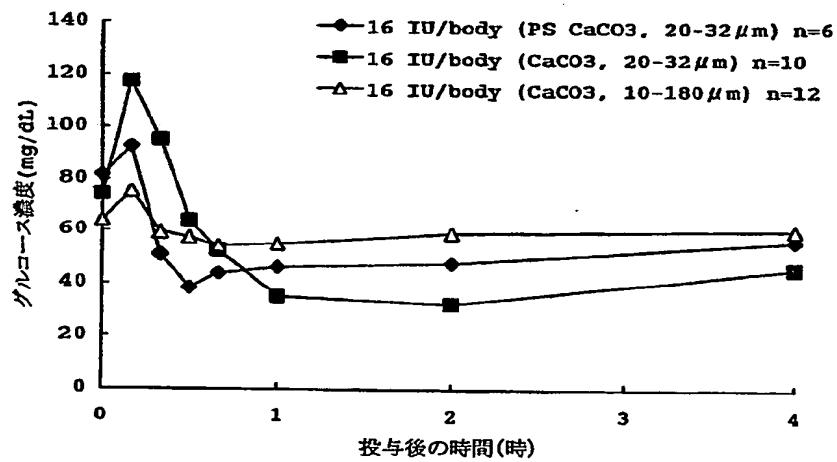


10,000 倍

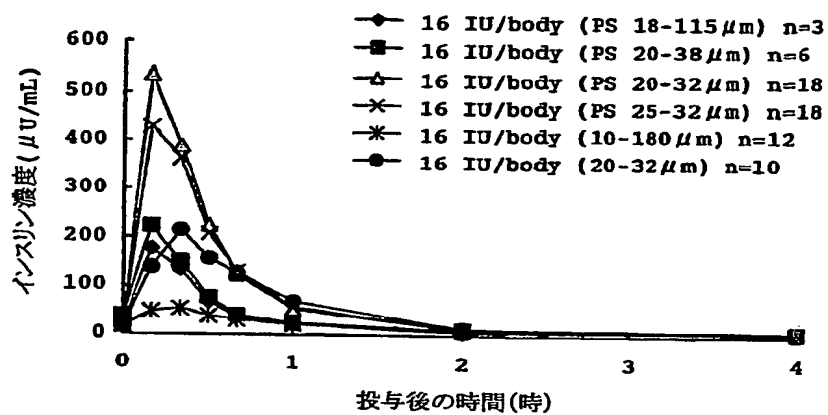
【図2】



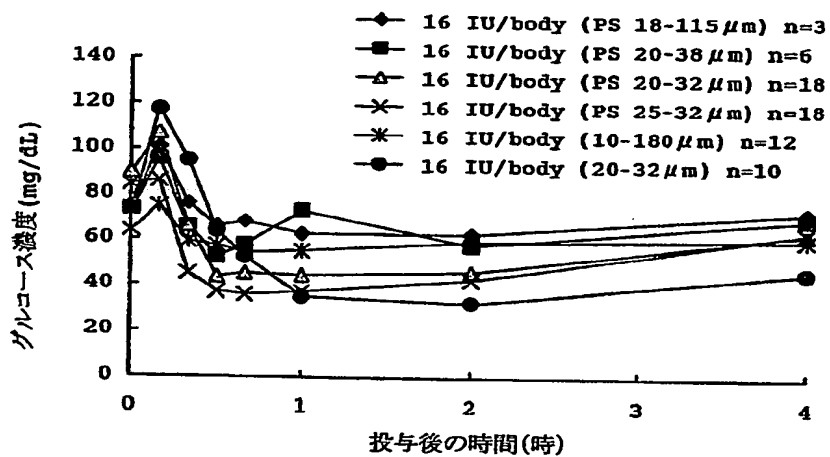
【図3】



【図 4】



【図 5】





特 2 0 0 0 - 1 3 3 2 8 9

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 インスリンの生物学的利用能の高い経鼻吸収用製剤の提供。

【解決手段】 柱状もしくは針状の結晶子もしくはそれらの平行連晶の集合体である多孔質球状炭酸カルシウムを担体とするインスリン含有製剤。

【選択図】 なし

特2000-133289

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[500203905]

1. 変更年月日

2000年 5月 2日

[変更理由]

新規登録

住 所

鹿児島県鹿児島市唐湊4丁目21-1

氏 名

株式会社ディーディーエス研究所